

2

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-176014

(43)Date of publication of application : 08.07.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
A61K 31/10

(21)Application number : 07-338715

(71)Applicant : TAIHO YAKUHIN-KOGYO KK

(22)Date of filing : 26.12.1995

(72)Inventor : YONETANI NORIKO
KINOSHITA HIROYUKI
HASEGAWA HITOSHI

(54) ANTIMYCOTIC COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the above composition having a wide antimicrobial spectrum, having excellent antimycotic effect at low doses, and useful as a therapeutic agent for dermatophytosis such as serpigo on the hands, legs and/or body, containing, as active ingredients, a specific antimycotic substance and tolnaftate.

SOLUTION: This antimycotic composition contains, as active ingredients, (A) an imidazole-based antimycotic substance or its salt (e.g. econazole, miconazole, tioconazole, isoconazole, hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, acetate; esp. econazole) and (B) tolnaftate in the weight ratio A/B of pref. (1:20) to (10:1) [esp. (1:2) to (2:1)]. It is preferable that this composition be administered at 0.1-500 (esp. 1-50)mg/kg a day in terms of the active ingredients.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

02.11.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-176014

(43)公開日 平成9年(1997)7月8日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	A D Z		A 6 1 K 31/415	A D Z
31/10	A G A		31/10	A G A

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平7-338715

(22)出願日 平成7年(1995)12月26日

(71)出願人 000207827

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町1-27

(72)発明者 米谷 典子

徳島県鳴門市撫養町黒崎字清水167

(72)発明者 木下 裕之

徳島県徳島市北沖州1丁目1-50

(72)発明者 長谷川 斉

徳島県徳島市佐古6番町10-3

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54)【発明の名称】 抗真菌性外用組成物

(57)【要約】

【解決手段】 イミダゾール系抗菌性物質又はその塩及びトルナフタートを有効成分として含有する抗真菌性外用組成物。

【効果】 イミダゾール系抗真菌性物質とトルナフタートを併用することにより、顕著な相乗作用を示し、低用量で優れた抗真菌作用を有し、例えば手・足白癬、たむし(体部白癬)、いんきんたむし(股部白癬)、しらくも(頭部白癬)等のいわゆる水虫の治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩及びトルナフタートを有効成分として含有する抗真菌性外用組成物。

【請求項2】イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩とトルナフタートの含有割合が重量比で1:20~10:1である請求項1記載の抗真菌性外用組成物。

【請求項3】イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩とトルナフタートの配合割合が重量比で1:10~4:1である請求項1記載の抗真菌性外用組成物。

【請求項4】イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩とトルナフタートの配合割合が重量比で1:2~2:1である請求項1記載の抗真菌性外用組成物。

【請求項5】イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩がエコナゾール又はその塩である請求項1~4いずれか1項記載の抗真菌性外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は広範囲の真菌類に対し優れた抗菌作用を示す新規な抗真菌性外用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】水虫は、皮膚角質層に水虫菌が寄生し、そこで増殖するために生じる皮膚疾患である。水虫には手足の指の間や裏にできる手・足白癬、「たむし」という俗名で知られる体部白癬に他の、「いんきんたむし（股部白癬）」や「しらくも（頭部白癬）」なども含まれる。一般に言われる水虫菌は単細胞真菌である酵母と多細胞真菌であるカビのことを指しており、前者の代表がカンジダ菌、後者の代表がトリコファイトン(Trichophyton)属菌種、いわゆる白癬菌である。これら水虫菌は皮膚角質層を分解する酵素を分泌し、その分解産物を栄養源として生育する。そして、角質層内で水虫菌が増えると生体防御機構としての炎症応答を惹起し、浸潤、発赤、かゆみなどの症状となって現在も多くの人を悩ませている。

【0003】外用抗真菌剤として古くから知られているものにトルナフタートがあるが、これは白癬菌に対して抗菌効果があるが、その他の真菌類、例えばカンジダ菌についてはほとんど効果がない。しかも、アセトン、クロロホルム、メチルエチルケトン等の溶剤には可溶であるが、水及びその他の有機溶媒には難溶であるため、皮膚へ充分浸透させるだけの薬剤濃度とし難い、又は有機溶剤による皮膚刺激性が生じ、使用しづらいといった欠点がある。

【0004】近年、外用抗真菌剤として広く臨床の場で利用されているものに、ミコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール等のイミダゾール系抗真菌剤がある。イミダゾール系抗真菌剤は、真菌類全般にわたって抗菌活性が認められるものの、白癬菌に対しては抗菌活性が弱

く静菌的な作用であるため、治療に長期を要し、完治したように見えても再発を繰り返す場合があり、満足すべき効果は得られていない。一方、殺菌的效果を得るために薬剤を高濃度に配合すると、皮膚に対する刺激性等の副作用及び毒性が問題となる。イミダゾール系抗真菌剤の抗菌活性向上のために、ピロールニトリンとの併用による技術(特開昭61-56127号公報)や、アリールメチルアミン系抗真菌剤との併用による技術(特開平1-93525号公報)が知られているが、これらの技術は両抗真菌性物質の併用による効果として、真菌類のうちのカンジダ・アルビカンス、アスペルギルス・オリザエ、スタヒロコッカス・エビデルミディス等の主として白癬菌以外に對しての効果しか示されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、従来用いられているイミダゾール系抗真菌剤及びトルナフタートの上記の欠点を解消すること、すなわちイミダゾール系抗真菌剤の広い抗菌スペクトルを保持しつつ、白癬菌に対し低濃度で優れた効果を有する新規な抗真菌性外用組成物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】斯かる実情において、本発明者らは鋭意検討した結果、イミダゾール系抗真菌性物質とトルナフタートを併用した組成物が併用に基づく顕著な相乗効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩及びトルナフタートを有効成分として含有する抗真菌性外用組成物を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明におけるイミダゾール系抗真菌性物質としては、例えばクロトリマゾール[アルツナイミッテル ホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 22巻1280頁(1972年)]、ミコナゾール[アルツナイミッテル ホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 21巻256頁(1971年)]、エコナゾール[アルツナイミッテル ホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 25巻224頁(1975年)]、イソコナゾール[アルツナイミッテル ホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 29巻1344頁(1979年)]、チオコナゾール[アンチミクロバイアルエージェント ケモセラピー(Antimicrobial Agents Chemotherapy) 15巻597~602頁(1979年)]、スルコナゾール[「真菌と真菌症」23巻314~317頁(1982年)]、オキシコナゾール[アルツナイミッテルホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 32巻17~24頁(1982年)]、クロコナゾール[ジャーナル オブ メディカル ケミストリー(J. Med. Chem.) 26巻768~770頁(1983年)]、ビホナゾール[アルツナイミッテル ホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 33巻

517～524頁(1983年)]、ブトコナゾール[ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 21巻840頁(1978年)]、フェンチコナゾール[アルツナイミッテル ホルシュルング(Arzneim.-Forsh.) 31巻2127頁(1981年)]、ジノコナゾール[ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 26巻442～445頁(1983年)]、ケトコナゾール[ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 22巻1003～1005頁(1979年)]などが挙げられ、好ましくは、エコナゾール、ミコナゾール、チオコナゾール又はイソコナゾールであり、より好ましくはエコナゾールである。また、これらのイミダゾール系抗真菌性物質はそれらの塩の形で用いてもよく、そのような塩としては、特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩等が挙げられる。

【0009】本発明組成物において、イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩とトルナフタートの配合割合は特に限定されないが、好ましくは重量比で1:20～10:1、より好ましくは1:10～4:1、さらに好ましくは1:2～2:1であるが、対象となる病原菌等により適宜増減することができる。

【0010】本発明組成物の剤型は特に限定されず、公知の外用抗真菌薬剤と同様の各種剤型、使用方法で用いられ、例えば液剤、エアゾール剤、ゲル剤、クリーム剤、粉剤、軟膏剤、貼付剤などとして用いることができる。

【0011】これらの製剤中、イミダゾール系抗真菌性物質又はその塩とトルナフタートからなる混合物の含有割合は特に限定されないが、0.01～50重量%が好ましく、0.01～10重量%とするのが特に好ましい。

【0012】また、本発明組成物における有効成分の投与量は剤型、両有効成分の含有割合、治療対象となる起因菌の種類、症状等に応じて適宜増減されるが、通常0.1～500mg/kg/日、好ましくは1～50mg/kg/日の範囲で投与される。

【0013】さらに、本発明組成物には有効成分のイミダゾール系抗真菌性物質及びトルナフタートのほかに例えば、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、リドカイン、クロタミトン、テシット、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン、サリチル酸メチル、メントール、カンフル、ラウロマクロゴール、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、アズレン又はその塩などの鎮痒、消炎、鎮痛又は局所麻酔剤；塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、塩化デカリニウム、レゾルシン、フェノール、テゴール51、クロロブタノール、ヨード、ホウ酸、トリアセチルアンモニウムペンタクロロフェネート、又はその塩等の殺菌剤；サリチル酸、ジエチルセバゲート、尿素、イオウ等の角質軟化浸透剤；塩化亜鉛、アラ

ントイン、ジヒドロキシアルミニウム又はその塩等の収斂剤又は修復剤などを適宜配合してもよい。

【0014】本発明組成物は慣用の方法により各種の基剤、担体を配合して前記のような各種の剤型に製剤化することができる。例えば、液体の担体としては、水、低級アルコール、エチレングリコール、グリセリン類、その他の各種溶剤が挙げられる。

【0015】エアゾールの担体としては、例えば、上記のような液剤の担体とフレオンガス、液化プロパンガス等を配合して使用することができる。

【0016】ゲル基剤としては、例えば、上記のような液剤の担体とゲル生成剤を組み合わせたものが使用でき、該ゲル生成剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマーと有機アミンもしくは水酸化ナトリウム水溶液などの塩基の組み合わせ又はヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロースエーテル、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコール等が挙げられる。

【0017】クリーム基剤としては、非イオン性界面活性剤のような乳化剤と、ゲル基剤、軟膏基剤及び/又は水性基剤を組み合わせて使用することができる。

【0018】粉剤の基剤としては、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、乳糖、澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、タルク、シリコン等の不活性な希釈剤、造粒剤、分散剤、結合剤等を単独又は組み合わせて使用することができる。

【0019】軟膏基剤としては、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、ヤシ油、パラフィン油、ラノリン、ワセリン、酸化亜鉛、ビーズワックス、マクロゴール、ステアリルアルコール、セタノール、プロピレングリコール、脂肪酸、脂肪酸エステル類等を単独又は組み合わせて使用することができる。

【0020】貼付剤の基剤としては、シリコン系、アクリル系、ゴム系等の粘着剤に適当な可塑剤、分散剤、溶剤等を単独又は組み合わせて使用することができる。

【0021】さらに、本発明の抗真菌性外用組成物は、上記のような基剤、添加物の他に、慣用の溶解補助剤、安定化剤、保湿剤、防腐剤などを組み合わせて配合することもできる。これらの各種の製剤は慣用の方法で調製することができ、例えば、第十二改正日本薬局方に記載の方法と同様にして製造することができる。

【0022】本発明の抗真菌性外用組成物は、例えば、手・足白癬、たむし(体部白癬)、いんきんたむし(股部白癬)、しらくも(頭部白癬)等のいわゆる水虫の治療に優れた効果を示す。

【0023】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、これは単に例示であって、本発明を制限するものではない。

【0024】本発明の抗真菌性外用組成物の効果を試験例により説明する。

(試験例1) 試験菌として、下記に示す白癬菌に対するトルナフタート(T)単独、硝酸エコナゾール(E)単独、トルナフタート(T)と硝酸エコナゾール(E)の下記組成の混合物の抗菌活性を調べた。結果を表1に示した。更に、トリコファイトン・メンタグロファイトス MTU-19005におけるトルナフタートと硝酸エコナゾールとの併用効果をチェッカーボード法を用いて検討した。結果を表2に示した。

【0025】トリコファイトン・メンタグロファイトス MTU-19005

トリコファイトン・ルブルム IF0-5467

トリコファイトン・メンタグロファイトス IF0-7522

【0026】(1) 被検薬物の調製

組成A：T(100mg)を50mlのジメチルスルホキシドに溶解した後、その1mlをとりジメチルスルホキシド9mlと混合し、液Aを製した。

組成B：E(100mg)を50mlのジメチルスルホキシドに溶解した後、その1mlをとり滅菌水9mlと混合し、液Bを製した。

組成C：上記で得た液AとBとを容量比で1：4の割合に混合して液Cを製した。

組成D：上記で得た液AとBとを容量比で1：2の割合に混合して液Dを製した。

組成E：上記で得た液AとBとを容量比で1：1の割合

に混合して液Eを製した。

組成F：上記で得た液AとBとを容量比で2：1の割合に混合して液Fを製した。

組成G：上記で得た液AとBとを容量比で8：1の割合に混合して液Gを製した。

【0027】(2) 試験方法

上記液A～Gをそれぞれ希釈し、サブロー寒天培地と混合することにより各種濃度の寒天平板を作製した。この各種濃度の寒天平板に試験菌株を接種し、25°で1週間培養した後、各試験菌の発育が阻止される最小発育阻止濃度(MIC：μg/ml)を求めた。結果を表1に示した。また、本発明の抗真菌性外用組成物の相乗作用を表す指標として一般的に用いられるFICインデックス値を次の計算式により求めた。その結果を表1に示した。

【0028】

【数1】

$$FIC = \frac{c}{a} \times d + \frac{c}{b} \times e$$

【0029】(式中、aは組成AのMIC、bは組成BのMIC、cは組成Aと組成Bの混合組成物のMIC、dは組成Aと組成Bの混合組成物中の両者の合計容量に対する組成Aの割合、eは組成Aと組成Bの混合組成物中の両者の合計容量に対する組成Bの割合を各々示す。)

【0030】

【表1】

試験菌	MIC値(μg/ml)						
	組成A [T]	組成B [E]	組成C [1:4]	組成D [1:2]	組成E [1:1]	組成F [2:1]	組成G [8:1]
MTU-19005	0.31	0.31	0.20 (0.65)	0.24 (0.77)	—	0.24 (0.77)	—
IF0-5467	0.08	0.31	—	—	0.08 (0.63)	0.06 (0.56)	—
IF0-7522	0.31	0.63	—	—	—	—	0.18 (0.55)

()内はFICインデックス値

【0031】

【表2】

硝酸エコナゾール ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.16	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	0.08	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	0.04	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	0.02	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	0.01	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	0.005	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	0.0025	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
菌 : NTU-19005		0	0.0025	0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63
トルナフタート ($\mu\text{g}/\text{ml}$)											

+ : 菌生育 - : 菌生育せず

【0032】一般に、FICインデックスが1.0以下であれば相乗作用があると認められているが、表1に示すとおり、トルナフタートと硝酸エコナゾールとを配合した抗真菌組成物のFICインデックスはいずれの試験例においても1.0以下であり、本発明によるトルナフタートとイミダゾール系抗真菌性物質との組成物が白癬菌類に対して相乗作用を有することが明らかである。また、表2からもトルナフタートと硝酸エコナゾールの間には併用による顕著な相乗効果が認められる。

【0033】(試験例2) 試験菌として、白癬菌以外の下記菌類についてトルナフタート(T)単独、硝酸エコナゾール(E)単独、トルナフタート(T)と硝酸エコナゾール(E)の1:2混合物の抗菌活性を調べた。結果を表3に示した。

【0034】カンジダ シュウドトロピカリス (*Candida pseudotropicalis*) Y06-01

カンジダ クルセイ (*Candida krusei*) IFO-0011

クリプトコッカス ネオフォーマンス (*Cryptococcus neoformans*) KF-33

【0035】(1) 被検薬物の調製

組成A : T(20mg)を20mlのジメチルスルホキシドに溶解した後、その0.5mlをとりジメチルスルホキシド4.5mlと混合し、液Aを製した。

組成B : E(20mg)を20mlのジメチルスルホキシドに溶解した後、その0.5mlをとり滅菌水4.5mlと混合し、液Bを製した。

組成C : 上記で得た液AとBとを容量比で1:2の割合に混合して液Cを製した。

【0036】(2) 試験方法

上記のようにして得られた液A~Cをそれぞれ希釈し、試験例1と同じ条件で試験を行った。

【0037】

【表3】

試験菌	MIC値 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	組成A	組成B	組成C
Y06-01	>80	10	15
IFO-0011	>80	10	15
KF-33	>80	10	15

【0038】表3の結果より、該配合組成物は硝酸エコナゾールの広い抗菌スペクトルを保持していることが認められる。

【0039】次に、本発明の配合剤について、好ましい態様を挙げるが、本発明はこれに限定されるものではなく、種々の製剤技術上の応用、例えば第三成分の添加、製造工程の改良等も適用することができる。

【0040】実施例1

【0041】

【表4】

トルナフタート	4.0 g
硝酸エコナゾール	8.0 g
白色ワセリン	788.0 g
スクワラン	120.0 g
コレステロール	80.0 g

【0042】トルナフタート4.0gと硝酸エコナゾール8.0gを白色ワセリン788.0g、スクワラン120.0g、コレステロール80.0gに加温して溶解し、攪拌して均一にすることにより、軟膏剤を製造した。

【0043】実施例2

【0044】

【表5】

トルナフタート	5.0 g
硝酸エコナゾール	5.0 g
白色ワセリン	200.0 g
セトステアリルアルコール	40.0 g
セスキオレイン酸ソルビタン	50.0 g
ポリソルベート60	60.0 g
モノステアリン酸グリセリン	20.0 g
プロピレングリコール	100.0 g
精製水	520.0 g

【0045】トルナフタート5.0gと硝酸エコナゾール5.0gを白色ワセリン200.0g、セトステアリルアルコール40.0g、セスキオレイン酸ソルビタン50.0g、ポリソルベート6060.0g、モノステアリン酸グリセリン20.0gの混合物に加温して溶解し、均一に混合する。一方、プロピレングリコール100.0gを精製水520.0gに加温して溶解し、均一に混合した後、先の主薬溶解液に加えて乳化し、均一に溶解することにより、クリーム剤を製造した。

【0046】実施例3

【0047】

【表6】

トルナフタート	8.0 g
硝酸エコナゾール	4.0 g
マクロゴール400	100.0 g
プロピレングリコール	60.0 g
アジピン酸ジイソプロピル	20.0 g
エタノール	400.0 g
カルボキシビニルポリマー	20.0 g
ジイソプロパノールアミン	2.0 g
精製水	386.0 g

【0048】トルナフタート8.0gと硝酸エコナゾール4.0gをマクロゴール400 100.0 g、プロピレングリコール60.0g、アジピン酸ジイソプロピル 20.0g、エタノール400.0gに溶解し、カルボキシビニルポリマー 20.0g、ジイソプロパノールアミン 2.0g精製水 386.0gに溶解した液を加えて均一に攪拌し、ゲル製剤を製造した。

【0049】実施例4

【0050】

【表7】

トルナフタート	4.0 g
ミコナゾール	8.0 g
マクロゴール400	100.0 g
クロタミトン	50.0 g
メタアクリル酸コポリマー	3.0 g
エタノール	700 ml
精製水	適量

【0051】エタノール700mlに、トルナフタート 4.0 g、ミコナゾール 8.0g、マクロゴール400 100.0g、クロタミトン 50.0g、メタアクリル酸コポリマー 3.0gを溶解し、精製水を加えて1000mlとし、均一に攪拌して外用液剤を製造した。

【0052】実施例5

【0053】

【表8】

トルナフタート	4.0 g
チオコナゾール	8.0 g
酸化亜鉛	50.0 g
コーンスターチ	100.0 g
タルク	838.0 g

【0054】粉末とした上記の各成分を均一に混合することにより、散布用粉剤を製造した。

【0055】実施例6

【0056】

【表9】

トルナフタート	2.0 g
イソコナゾール	2.0 g
エタノール	350.0 g
メタアクリル酸・アクリル酸ブチルコポリマー	10.0 g
バルミチン酸イソプロピル	10.0 g
液化石油ガス	30.0 g

【0057】トルナフタート 2.0gとイソコナゾール 2.0gをエタノール 350.0gに溶解後、メタアクリル酸・アクリル酸ブチルコポリマー 10.0g、バルミチン酸イソプロピル 10.0gを加えて均一に溶解混合し、液化石油ガス 30.0gを加えてエアゾール容器に充填することにより、エアゾール製剤を製造した。

【0058】

【発明の効果】イミダゾール系抗真菌性物質とトルナフタートを併用することにより、顕著な相乗作用を示し、低用量で優れた抗真菌作用を有し、例えば手・足白癬、たむし（体部白癬）、いんきんたむし（股部白癬）、しらくも（頭部白癬）等のいわゆる水虫の治療剤として有用である。